

DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Elektrosztatikus potenciáltérképek a kémiában és a  
biokémiában

NÁRAY-SZABÓ GÁBOR

Budapest

1982

MAGYAR  
TUDOMÁNYOS AKADEMIA  
KÖNYVTÁRA

## Előzmények és célkitűzés

A kémiai reakciómechanizmusok elméleti vizsgálata számos értékes, új adatot szolgáltat a kísérleti eredmények rendszerezéséhez és kiegészítéséhez. Az egzakt kvantumkémiai tárgyalás azonban a reagáló rendszerek elektronjainak és szabadsági fokainak nagy száma miatt rendkívüli nehézségekbe ütközik. Számos közelítő számítási módszer ismeretes, de ezek legtöbbje jelentős mennyiségű számítógépi tárolókapacitást és időt igényel. A molekulák reakcióképességének leírására kiválóan alkalmas az elektrosztatikus potenciáltérkép. Ennek egzakt meghatározása azonban a molekula méretének növekedésével egyre nehezebb, sőt például enzimek vagy ribonukleinsavak esetében gyakorlatilag kivihetetlen. Dolgozatom tárgya a potenciál kiszámítására alkalmas, új, gyors és olcsó közelítő módszer ismertetése és alkalmazása.

## Vizsgálati módszer

Egyszerű és igen gyors, ún. kötéspálya-módszert dolgoztam ki a molekulák elektrosztatikus potenciáltérképének számítására. A módszer lényege az, hogy a kémiai kötéseknek megfelelő, a molekulák között átvihető járulékok összegeként állítja elő a potenciált. Ezáltal a számítási munka az elektronszámnak csak az első hatványával nő, szemben az eddig alkalmazott módszerekkel, ahol a növekedés ennél lényegesen gyorsabb. Alkalmasan választott modellekre meghatároztam

a kötéspályák paramétereit és tanulmányoztam átvihetőségüket. Számítógépes programot írtam, mely alkalmas legfeljebb 600 atomot tartalmazó molekulák potenciáltérképének meghatározására. Kiterjesztettük a fenti programot legfeljebb ötezer atomot tartalmazó fehérjemolekulákra is.

### Eredmények

A fent leírt, új számítási módszer kidolgozása mellett az alábbi eredményekre jutottam:

1./ Megállapítottam, hogy a töltött szubsztituens hatása  $\alpha, \omega$ -diaminokarbonsavak protonálódási egyensúlyaira döntő mértékben elektrosztatikus jellegű. Ennek alapján egyszerű képletet javasoltam a gázfázisú protonálódási energiák becslésére.

2./ Értelmeztem az 1,3,4-triszubsztituált maleinimid-származékok gyűrűfelnyílásánál tapasztalható sztereospecifitást és rámutattam az 1-es helyzetű karboxil-csoport elektrosztatikus téreffektusának döntő szerepére.

3./ Az elektrosztatikus potenciáltérképek alapján értelmeztem 4-hidroxi-1,3,3a,7-tetrazaíndén-tautomérek stabilitási viszonyait.

4./ A potenciáltérkép alapján javasoltam a 3-karboximetiltio-1,5-difenilformazán kísérleti tapasztalatok alapján valószínűsített térszerkezetének korrekcióját.

5./ Megállapítottam, hogy a szerin-proteázok katalizálta reakció során keletkező  $\text{HisH}^+ \dots \text{Asp}^-$  ionpárt a fehérje-környezet, a hidrátburok és a tetraéderes intermediert képviselő ellenion elektrosztatikus tere jelentősen stabilizálja.

6./ Megállapítottam, hogy a szerin-proteázok katalitikus hatása jelentős részben az "eltemetett" aszpartát oldallánc elektrosztatikus téreffektusának tudható be.

7./ Ráműtattam az ellenionok döntő szerepére az enzimkatalízisben.

8./ Négy szerin-proteáz esetében kimutattam, hogy a különböző aminosav-sorrend és térszerkezet ellenére elektrosztatikus terük a katalitikus triád mentén hasonló.

#### Az eredmények gyakorlati felhasználhatósága

Az általam javasolt kötészárulék-módszer segítségével szemléletesen tárgyalható számos kémiai reakciótypus mechanizmusa, tehát alkalmazható az elméleti szerves kémiában. Ennél fontosabbnak tűnik azonban az enzimreakciók vizsgálata, melynek révén egy-egy biokémiai folyamat részleteit tisztázhatjuk, összefüggéseket deríthetünk föl a kémiai szerkezet és a biológiai hatás között. Bár az ilyen összefüggések ismerete nem vezet azonnal lemérhető ipari eredményre, hosszabb távon fontos lehet az ésszerű gyógyszertervezésben.

#### Az értekezés témaköréből írt publikációk

1. G. Náráy-Szabó, Acta Phys. Acad. Sci. Hung.  
40, 261 /1976/.
2. G. Náráy-Szabó cikke, Proc. Symp. Quantitative

- Structure-Activity Analysis /szerk.: R. Franke, P. Oehme/, Akademie-Verlag, Berlin, 1978, 191. o.
3. G. Náray-Szabó, Int. J. Quant. Chem. 16, 265 /1979/.
  4. G. Náray-Szabó, Quantum Chemistry Program Exchange 13, 396 /1980/.
  5. G. Náray-Szabó, Pure Appl. Chem. 52, 1565 /1980/.
  6. G. Náray-Szabó cikke, Proc. 3th Congr. Hung. Pharm. Soc. /szerk.: F. Darvas/, Akadémiai Kiadó, Budapest, 1980, 295. o.
  7. G. Náray-Szabó, L. Polgár, Int. J. Quant. Chem. Symp. 7, 397 /1980/.
  8. G. Náray-Szabó, P.R. Surján, J. Signal AM 8, 445 /1980/.
  9. G. Náray-Szabó, Acta Phys. Acad. Sci. Hung. 51, 65 /1981/.
  10. J. Ángyán, G. Náray-Szabó, PROTPOT Program, CHINOIN ODRA 1305, Budapest, 1981.
  11. G. Náray-Szabó, A. Grofcsik, K. Kósa, M. Kubinyi, A. Martin, J. Comput. Chem. 2, 58 /1981/.
  12. J. Seres, G. Náray-Szabó, K. Simon, K. Daróczi-Csuka, I. Szilágyi, L. Párkányi, Tetrahedron 37, 1565 /1981/.
  13. Náray-Szabó G., Magy. Kém. Lapja 17, 7 /1982/.
  14. G. Náray-Szabó, T. Bleha cikke, Molecular Structure and Conformation: Recent Advances /szerk.: I.G. Csizmadia/, Elsevier, Amsterdam, 1982.
  15. G. Náray-Szabó, J. Ángyán, P.R. Surján cikke, Steric Effects in Biomolecules /szerk.: Náray-Szabó, G./, Elsevier-Akadémiai, Budapest, 1982, 191. o.
  16. G. Náray-Szabó, Int. J. Quant. Chem., közlésre elfogadva.

17. G. Náray-Szabó, A. Kapur, P.G. Mezey, L. Polgár, J. Mol. Struct. THEOCHEM, közlésre elfogadva.
18. G. Náray-Szabó, Int. J. Quant. Chem. Symp., közlésre elfogadva.
19. K. Ósápay, G. Náray-Szabó, J. Mol. Struct. THEOCHEM, közlésre elfogadva.
20. J. Ángyán, G. Náray-Szabó, FEBS Letters, közlésre benyújtva.